Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Berlin-Moabit
(Direktor: Prof. Dr. Rudolf Jaffé)

Reticuloendotheliales System (RES) und Immunkörperbildung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von KURT CRONHEIM, Berlin

BERLIN 1935
Druck: Max Lichtwitz, Berlin SW 19

Von der medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Professor Gerlach

Tag der Promotion: 7. März 1935

Erschienen im Zentralblatt für Bakteriologie,
Parasitenkunde und Infektionskrankheiten,
Abt. Originale, Band 132, Heft 3/4.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems sind in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten veröffentlicht worden. Wenn auch seine Bedeutung und seine Funktion noch keineswegs restlos erforscht ist, so hat sich doch soviel mit Sicherheit gezeigt, daß ihm eine gewisse Bedeutung beim Ablauf von Infektionskrankheiten zukommt, und diese Bedeutung wird von den meisten Autoren darin gesehen, daß dieses System mit der Bildung der Immunkörper in irgendeinem Zusammenhang steht.

Will man eine derartige Funktion im einzelnen erforschen, so gibt es zwei Wege, entweder man versucht, diese Funktion zu steigern, oder aber man versucht, durch irgendwelche Eingriffe das ganze System zu schädigen oder gar auszuschalten, und beobachtet dann die Ausfallserscheinungen. Der erstere Weg ist schwer beschreitbar; zwar haben histologische Untersuchungen bei infektiösen Prozessen sowohl beim Menschen als auch beim Tierversuch gezeigt, daß gewisse Änderungen wie Dunkelfärbung der Kerne, Zellhypertrophie bis zur Riesenzellteilung usw. an den Zellen des RES beobachtet werden können, häufig finden sich auch in den Zellen des RES Bakterien oder Bakterientrümmer. Ich verweise wegen dieser Befunde vor allem auf die Arbeiten von Domagh sowie auf die zahlreichen Arbeiten von Louros und seiner Mitarbeiter. Zahlreich sind die Versuche, das RES durch Speicherung auszuschalten und dann den Ablauf von Infektionen zu prüfen. Wir wissen aber, daß eine vollständige Blockierung des RES durch eine Speicherung nicht gelingt, ja es darf durchaus als fraglich angesehen werden, ob die Speicherung überhaupt oder wenigstens lange dauernde Schädigung des RES bewirkt, oder

ob nicht vielmehr ein Reiz zu einer erhöhten Tätigkeit auf diese Weise erzielt wird. So kommt es auch, daß die entsprechenden Versuche durchaus keine gleichmäßigen Ergebnisse aufzuweisen hatten. Ich verweise vor allem auf die Arbeiten von Isaac und Bieling, auf die von Siegmund, der ausdrücklich hervorhebt, daß es nur selten auf diese Weise gelingt, die Bildung von Antikörpern hintanzuhalten. Jungebluth, der mit Recurrensspirochäten bei Mäusen arbeitete, fand die Mortalität bei gespeicherten Mäusen auf 62,5 Prozent erhöht gegen 11,1 Prozent bei nichtgespeicherten Mäusen. In diesen Versuchen war also die Immunität durch die Speicherung stark herabgesetzt. In letzter Zeit prüfte Minami das Verhalten der Tuberkulose beim gespeicherten Tier und fand, daß in diesen Fällen von Tuberkulose die Immunität abgeschwächt sei. Besonders muß ich aber wieder auf die Arbeit von Louros und Scheyer verweisen, die bei Streptokokkeninfektionen beim gespeicherten Tier eine Steigerung der Infektionsabwehr feststellen.

Ich wies schon anfangs darauf hin, daß bei der Beurteilung all dieser Versuche als wesentlich erschwerendes Moment der Umstand zu berücksichtigen ist, daß wir keineswegs sagen können, ob und wieweit durch die Speicherungen das RES geschädigt oder ausgeschaltet ist. Sehr wichtig sind dagegen die Untersuchungen von Jancsó, der zeigte, daß das elektrokolloidale Kupfer die Eigenschaft besitzt, die Funktion des RES zu lähmen und bei etwas höherer Dosierung die Zellen des RES vollkommen zu vernichten. Diese Angaben von Jancsó wurden von verschiedenen Seiten bestätigt, ich nenne nur die Arbeiten von Lo Cascio, sowie die von Rosenthal und Zinner. In letzter Zeit wies allerdings Letterer darauf hin, daß niemals alle Zellen des RES gleichzeitig und gleichmäßig speichern, und somit auch bei einer Kupferspeicherung durchaus nicht gleichzeitig und gleichmäßig alle Zellen des RES getroffen werden. Wenn wir in dieser Hinsicht auch Letterer durchaus zustimmen müssen, so beweist das andererseits nicht, daß nicht zu bestimmten Zeiten nach einer Kupferschädigung das gesamte funktionsfähige RES ausgeschaltet ist; denn, wenn man sieht, daß z. B. bei einer Speicherung mit Tusche nur ein Teil des RES speichert und bei nachträglicher Speicherung mit Karmin zwar ein Teil der Zellen beide Farbstoffe, ein

großer Teil der Zellen aber nur einen der beiden Farbstoffe enthält, so spricht das dafür, daß zur Zeit der ersten Injektion nur ein Teil der Zellen des RES in Funktion war, während ein anderer Teil erst später zur Zeit der zweiten Injektion funktionstüchtig war. Wir möchten glauben, daß überhaupt nicht stets gleichzeitig alle Zellen des RES in Funktion sind, sondern sich gewissermaßen in der Funktion periodenweise ablösen, so wie wir das jetzt z. B. von der Funktion der Kapillaren wissen. Wenn aber die im Augenblick in Funktion befindlichen Zellen des RES gelähmt bzw. vernichtet werden, so kann man annehmen, daß zu dieser Zeit das RES überhaupt ausgeschaltet ist. Wie lange es dann allerdings dauert, bis andere funktionstüchtige Zellen an ihre Stelle treten, können wir zunächst nicht sagen.

Immerhin schien es von wesentlicher Bedeutung, Untersuchungen über die Immunkörperbildung an Tieren, die mit kolloidalem Kupfer gespeichert waren, vorzunehmen.

Derartige Versuche sind bisher nur sehr spärlich angestellt. Rosenthal und Friedländer berichten, daß die durch Exstirpation der Milz bei der Maus fast aufgehobene Immunkörperbildung nach Kupferspeicherung wieder gesteigert wird. Sie behaupten auch, daß bei täglicher Injektion einer kolloidalen Kupferlösung die Bildung der Immunkörper nicht abgeschwächt, sondern im Gegenteil sogar gesteigert wird. Oelrichs, dessen Arbeit erst erschien, als unsere Versuche fast abgeschlossen waren, zeigte, daß nach Kupferspeicherung eine stärkere Bakteriämie auftritt, die zum raschen Tode der infizierten Tiere führte.

Meine Fragestellung ging nun dahin, festzustellen, ob nach Ausschaltung des RES bei der Maus der Verlauf bestimmter Infektionen beeinflußt werden kann. Ich wollte so vorgehen, daß ich Mäuse zu einer septischen Infektion mit Streptekokken infizierte und nun den Ablauf kontrollierte. Ich mußte also den Verlauf der Infektion beobachten bei nicht vorbehandelten Tieren und andererseits bei solchen, denen einmal das RES durch ein indifferentes Mittel, nämlich Tusche, gespeichert, in einer 3. Reihe dagegen durch das kolloidale Kupfer schwer geschädigt war.

Als Versuchstier wählte ich die weiße Maus, und zwar Tiere von annähernd gleichem Gewicht. Es war jedoch nicht

ganz leicht, einen Streptokokkenstamm zu erhalten, der für Mäuse pathogen war, und eine annähernd gleichbleibende Pathogenität besaß. Verschiedene Stämme, die von krankhaften Prozessen bei Menschen gezüchtet waren, erwiesen sich als gar nicht oder zu schwach mäusepathogen. Ich erhielt dann von Herrn Dr. Loewenthal vom Robert-Koch-Institut einen Mäusestreptokokkenstamm, für dessen Überlassung ich ihm auch an dieser Stelle bestens danke.

Bei all diesen bakteriologischen Untersuchungen unterstützte uns die Leiterin der bakteriologischen Abteilung am Krankenhause Moabit, Frau Prof. Rabinowitsch-Kempner, in liebenswürdiger Weise; auch ihr sei bestens gedankt.

Eine weitere Schwierigkeit ergab sich aber im Verlaufe der Versuche dadurch, daß auch diese mäusepathogenen Streptokokkenstämme in ihrer Virulenz im Laufe der Versuche starke Schwankungen zeigten, z. B. nahm die Virulenz nach Überimpfung auf einen neuen Blutagarnährboden sehr wesentlich zu. Es mußten infolgedessen für alle Versuchsreihen stets wieder Kontrollreihen angesetzt werden, die für jede Reihe jeweils von neuem die Verdünnung feststellen, damit die Kontrolltiere einerseits nicht zu schnell starben, andererseits auch nicht zu lange am Leben blieben. Es wurden daher in jeder Reihe die gleiche Anzahl von Tieren zur Kontrolle untersucht, wie sie auch in den Versuchsreihen vorhanden waren.

Schließlich ergab sich noch eine Schwierigkeit darin, daß auch die Resistenz der einzelnen Tiere wesentliche Schwankungen aufweist; so finden sich immer wieder Tiere, die auch gegen virulente Stämme unempfindlich sind, während andere in ganz unverhältnismäßig kurzer Zeit der Infektion erliegen. Hätten wir also in jeder Reihe nur die Extreme berücksichtigt, so wäre vielleicht niemals irgendeine Regelmäßigkeit festzustellen gewesen. Wir mußten uns daher so helfen, daß wir jeweils aus allen Reihen die Durchschnittszahl berechneten und diese Durchschnittszahlen miteinander verglichen. Wir mußten uns dabei sagen, daß es möglich ist, daß zufällig das Zusammentreffen mehrerer resistenter oder mehrerer besonders hinfälliger Tiere in einer Reihe falsche Ergebnisse vortäuschen könnte. Wir konnten daher

nur dann eindeutige Ergebnisse erwarten, wenn wir eine große Anzahl von Versuchsreihen ansetzten und aus diesen ersehen würden, daß ein übereinstimmendes Ergebnis zu erzielen ist.

Zur Injektion wählten wir, wie schon gesagt, einmal Grübler sche Tusche und andererseits kolloidale Kupferlösung, die uns die chemische Fabrik von Heyden liebenswürdigerweise zur Verfügung stellte. Wir wählten die intravenöse Injektion, da wir im Gegensatz zu Letterer sahen, daß die Speicherung nach intravenöser Injektion gleichmäßiger, schneller und stärker erfolgt als nach intraperitonealer. Die Tusche wurde jeweils 24 Std. vor der Infektion injiziert, die Kupferlösung dagegen nur 4 Std. vor der Infektion, da v. Jancsó ausdrücklich angibt, daß zu dieser Zeit die Zellen des RES vollkommen zerstört seien, eine Regeneration aber noch nicht begonnen habe.

Schließlich ergab sich im Laufe der Versuche noch eine Schwierigkeit in bezug auf die Dosierung der zu injizierenden Kupferlösung. Ich spritzte zunächst 0,2 ccm, was auch von den Tieren anstandslos ertragen wurde. Als die Lösung jedoch älter wurde, nahm die Toxizität derselben zu. Die Tiere gingen mitunter 2—12 Std. nach der Injektion zugrunde, ja es kam sogar vor, daß die Tiere wenige Minuten nach der Injektion unter Krämpfen starben. Die chemische Fabrik von Heyden, die wir deswegen um Rat fragten, nahm an, daß bei längerer Lagerung eine Vergrößerung der einzelnen Teilchen stattfindet, die die erhöhte Giftigkeit bedingte. Ob diese Erklärung zutrifft, vermag ich nicht anzugeben, jedenfalls aber muß man jeweils auch die Giftigkeit der Lösung, mit der man gerade arbeitet, prüfen, um danach in jeder Reihe die Dosierung erneut festzustellen. Die Tuscheaufschwemmung wurde zunächst in 10proz., später in 8proz. Lösung in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, und zwar injizierte ich jeweils 0,4 ccm.

Zur Feststellung, wie sich die Tiere gegenüber der Infektion verhielten, hielt ich mich an eine Methode, wie sie z. B. von Bieling angegeben wurde. Ich entnahm aus einer Schwanzvene in regelmäßigen Abständen eine gleiche Menge Blut; da dieses Blut natürlich nicht zur Anlegung von Blutagarplatten ausreichte, so wurde es zunächst mit je 1 ccm

defibrinierten sterilen Menschenbluts, das von den klinischen Abteilungen durch Aderlaß gewonnen war, vermischt und dann in einer Petrischale mit flüssigem Agar bei etwa 42° ausgegossen. Diese Blutagarplatten blieben 24 Std. im Brutschrank bei 37° stehen. Danach wurde die Zahl der Streptokokkenkolonien gezählt. In all den Fällen, in denen die Zahl der Kolonien nicht zu groß ist, ist diese Zählung sehr leicht, da auch schon kleine Kolonien an dem hämolytischen Hofe deutlich erkennbar sind. In Fällen, in denen die Zahl der angegangenen Kolonien sehr groß ist, kommt es zu einem Ineinanderfließen der hämolytischen Höfe, so daß dann eine Zählung unmöglich wird. Bei noch größerer Anzahl der Kolonien findet sich eine vollkommene Hämolyse der ganzen Platte.

Es war nun zu befürchten, daß vielleicht die Tusche oder die Kupferlösung allein ohne Streptokokken Hämolyse bewirkte. Entsprechende Versuche zeigten aber, daß diese Befürchtung unbegründet war. Es wurde niemals Hämolyse beobachtet.

Im ganzen wurden 20 Versuchsreihen angesetzt, und zwar in der Regel bestehend aus je drei Parallelversuchen, in dem fünf Tiere als Kontrolle dienten, fünf Tiere mit Tusche und fünf Tiere mit Kupfer vorbehandelt wurden. Der Platzersparnis wegen möchte ich darauf verzichten, alle Reihen einzeln zu besprechen. Ich kann das um so eher, als mit Ausnahme einer Reihe die Ergebnisse gleichsinnig waren, und die Versuche in vollkommen gleicher Weise angestellt wurden. Die Gründe für den abweichenden Ausfall der einen Versuchsreihe vermag ich nicht anzugeben. Daß ich mit der Dosierung der Bakterienimpfung mich dem jeweiligen Virulenzstand der Kultur anpassen mußte, habe ich schon hervorgehoben. Die Tiere, die am ersten Versuchstage starben, wurden jeweils bakteriologisch untersucht. Die Tiere aber, die länger lebten, nur ausnahmsweise: denn es zeigte sich, daß die Tiere, die erst am zweiten oder einem noch späteren Versuchstage zugrunde gingen, ausnahmslos einer Streptokokkensepsis erlegen waren, während vielfach Tiere, die schon am ersten Tage starben, einer Staphylokokken- und Colisepsis oder irgendeiner anderen Infektion erlegen waren. Da es auch vorkam, besonders bei den Tuschetieren, daß sie sogar schon vor der Infektion zugrunde gin-

gen, und dann ebenfalls Keime im Blut und in den Organen nachweisbar waren, so muß man daran denken, daß vielleicht durch die Speicherung die Widerstandsfähigkeit gegen schon im Körper vorhandene Infektionen herabgesetzt wurde, und die Tiere deswegen vorzeitig starben. Jedenfalls waren diese Tiere für die Beurteilung nicht verwendbar.

Die Blutentnahme wurde gewöhnlich am ersten Tage alle 4—6 Std. vorgenommen, an den folgenden Tagen jedoch meist nur einmal.

Das Versuchsergebnis war, um es kurz vorwegzunehmen, gewöhnlich so, daß die Zahl der im Blut gefundenen Keime bei den Kontrolltieren am niedrigsten war, bei den Tuschetieren waren die Zahlen fast doppelt so hoch wie bei den Kontrolltieren, bei den Kupfertieren aber noch 2—3mal so hoch wie bei den Tuschetieren, also bis 5—6mal so hoch wie bei den Kontrolltieren. Auch in der Schnelligkeit des Todeseintritts zeigten sich die gleichen Unterschiede, indem die Kontrolltiere durchschnittlich am längsten lebten, die Tuschetiere schneller, die Kupfertiere aber am schnellsten zugrunde gingen. Es kam sogar vor, daß Kupfertiere schon vor der ersten Blutentnahme starben und dann stets Streptokokken aus dem Blute zu züchten waren, während ein solches Ergebnis in den anderen Reihen nicht beobachtet wurde. Unterschiede in der Keimzahl sind meist besonders deutlich bei den Untersuchungen der ersten Blutentnahmen, während sie bei den späteren Stadien etwas mehr verschwinden.

Ich lasse jetzt als Beispiel das Ergebnis zweier gleicher Versuchsreihen folgen, in denen allerdings jeweils nur Tusche bzw. nur Kupfer gespeichert worden war. In der ersten Reihe waren fünf Kontrolltiere und vier Tuschetiere.

Die durchschnittliche Keimzahl in dieser Reihe betrug:

am 1. Tag 427 Keime gegen 6 bei den Tuschetieren,
am 2. Tag 2668 Keime in der Kontrollreihe gegen 1036 bei den Tuschetieren,
am 3. Tag 1144 Keime in der Kontrollreihe gegen 2015 bei den Tuschetieren,
am 4. Tag 600 Keime in der Kontrollreihe gegen 3000 bei den Tuschetieren.

Ich habe diese Reihe als Beispiel gewählt, weil sie uns einen weiteren Befund zeigt, der wiederholt beobachtet werden konnte. Es fand sich nämlich mehrfach, daß in den ersten Versuchsstunden oder Versuchstagen die Tuschetiere noch geringere Keimzahlen aufwiesen als die Kontrolltiere,

Befunde, die mit den Angaben von Louros und Scheyer übereinstimmen. Es kann dies nur so erklärt werden, daß die Tuschetiere in der ersten Zeit nach der Speicherung eine erhöhte Widerstandsfähigkeit aufweisen, die dann aber erlischt, so daß im weiteren Versuch stets eine wesentliche Erhöhung der Keimzahl gegenüber den Kontrolltieren beobachtet wird. Wenn auch diese Beobachtungen mehrfach angestellt wurden, so bilden sie keine vollkommene Regelmäßigkeit, da in anderen Reihen von vornherein die Keimzahl bei den Tuschetieren gegenüber den Kontrolltieren wesentlich erhöht war. Louros und Scheyer erklären die erhöhte Widerstandsfähigkeit der Tuschetiere dadurch, daß der Kohle eine physikalische durch Adsorption zustandekommende entgiftende Wirkung zuzusprechen sei. Sie glauben außerdem, daß die Kohle eine Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration, d. h. also eine Ansäuerung bewirkt, und diese das Wachstum der Bakterien hemmt. Eine Heilung durch Tuscheinjektion konnte in meinen Versuchen niemals beobachtet werden, im Gegenteil war im späteren Verlauf immer die Keimzahl gegenüber der der Kontrolltiere erhöht.

Ich muß noch auf einen weiteren Befund in dieser Versuchsreihe hinweisen, nämlich darauf, daß in der Kontrollreihe die durchschnittliche Keimzahl am zweiten Tage am höchsten war, in den späteren Tagen aber wieder absank. Dieser auffällig erscheinende Befund ist so zu erklären, daß die Tiere mit den hohen Keimzahlen schon in den ersten Tagen starben und beispielsweise am vierten Tage nur noch ein Tier lebte. Diese länger lebenden Tiere sind aber gerade die, die eine größere Widerstandsfähigkeit und damit eine geringere Keimzahl aufweisen. Ein solcher erhöhter Widerstand mit abnehmender Keimzahl bei längerer Versuchsdauer wurde jedoch nur an den Kontrollreihen gesehen.

Als weiteres Beispiel sei eine Reihe von Kupfertieren angeführt, bei der die Blutentnahme 3 Std., 6 Std., 22 Std., und 24 Std. nach der Infektion erfolgt war.

Die Ergebnisse waren folgende:

Bei der 1. Blutentnahme 3 Std. nach der Infektion waren bei den Kontrolltieren alle Blutproben steril, bei den Kupfer-

tieren jedoch keine. Die Durchschnittszahl betrug bei diesen 44 Keime. Auch nach 6 Std. waren die Blutproben von zwei Tieren der Kontrollreihe noch steril, das 3. zeigte 24 Keime. Als Durchschnitt berechnet, kamen also acht Keime auf jedes Tier. Der Durchschnitt der Kupfertiere betrug jedoch hier schon 184 Keime. Auch nach 22 Std. waren die beiden ebenerwähnten Kontrolltiere noch steril, während bei dem 3. die Keimzahl auf 736 gestiegen war, so daß also hier ein Durchschnitt von 252 Keimen wäre. Von den Kupfertieren waren aber bis zu diesem Zeitpunkt bereits zwei gestorben, bei dem 3. aber war komplette Hämolyse der ganzen Platte zu beobachten, was einer Anzahl von wenigstens 3000 Keimen entspricht. Daß aber die Keime auch sonst virulent waren, zeigte die Blutentnahme der Kontrolltiere nach 44 Std.: um diese Zeit war auch bereits das Kontrolltier, das schon bei den vorigen Blutentnahmen Keime gezeigt hatte, gestorben, bei dem 2. betrug die Keimzahl 1600, bei dem 3. war komplette Hämolyse eingetreten.

Gerade diese Reihe zeigt sehr eindrucksvoll, daß die Kupfertiere in sehr erheblichem Maße der Streptokokkeninfektion gegenüber empfindlicher und weniger widerstandsfähig sind als die Kontrolltiere. Noch erhöht wird aber diese Wirkung dadurch, daß ich zeigen konnte, daß das kolloidale Kupfer als solches hemmend auf die hämolytischen Streptokokken wirkt. Um dieses zu zeigen, impfte ich Streptokokken in eine Nährbouillon. Der Streptokokkenkultur wurde, nachdem sie $^1/_2$ Std. im Brutschrank gestanden hatte, kolloidale Kupferlösung zugesetzt, und zwar 0,2 ccm zu 3 ccm der Bouillon, während die andere Hälfte des Bouillonröhrchens ohne Kupferzusatz im Brutschrank verblieb. Nachdem beide Röhrchen 24 Std. bei 37° im Brutschrank gestanden hatten, wurden Platten ausgegossen, und es zeigte sich nun, daß von dem Bouillonröhrchen, das mit Kupferlösung versetzt war, 24 Kolonien angegangen waren, während aus der unvermischten Bouillon über 400 Kolonien gezüchtet werden konnten. Der gleiche Versuch wurde wiederholt ausgeführt und hatte jedesmal das gleiche Ergebnis. Daraus ist also zu ersehen, daß das Kupfer an und für sich das Wachstum der Streptokokken hemmt. Wenn somit im Tierkörper die umgekehrte Wirkung zu beobachten ist, daß nämlich die Keime sich wesentlich stärker vermehren als bei den Kontrolltieren, so

kann das also nur an einer starken Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der vorbehandelten Tiere liegen.

Um eine genaue Vergleichsmöglichkeit der verschiedenen Reihen zu haben, habe ich die Zahlen aller verwertbaren Tiere zusammengestellt und Durchschnittszahlen für jede Reihe berechnet. Es handelt sich dabei um 46 Tuschetiere, 46 Kupfertiere und 48 Kontrolltiere. Von diesen Tieren starben schon vor der 1. Blutentnahme 6 Tuschetiere und 16 Kupfertiere, während von den Kontrolltieren keines vor der 1. Blutentnahme zugrunde ging.

Ich habe für die Reihen jeweils Durchschnittszahlen bestimmt und lasse sie in einer tabellarischen Übersicht folgen:

	Zahl der Keime		
	Kontrolltiere	Tuschetiere	Kupfertiere
1. Blutentnahme	51	143	259
2. „	160	241	501
3. „	581	893	1133

Ebenso deutlich wie aus diesen Zahlen ist die Abnahme der Widerstandsfähigkeit nach der Speicherung der in den verschiedenen Zeitabständen gestorbenen Tiere erkennbar.

Ich lasse auch hier eine kurze tabellarische Übersicht der gestorbenen Tiere folgen:

	Gestorbene Tiere		
	Kontrolltiere	Tuschetiere	Kupfertiere
Vor der 1. Blutentnahme	0	6	16
„ „ 2. „	6	18	26
„ „ 3. „	20	30	36
Bis zur 4. „	34	42	alle tot

Auch die histologische Untersuchung ließ deutliche Unterschiede erkennen. In den gefärbten Schnitten der Kontrollen finden sich in den Zellen des RES, besonders in den Kupferschen Sternzellen, sehr zahlreiche Streptokokken. Bei den Tuschetieren war dieser Befund nur selten zu erheben, bei den Kupfertieren niemals, hier waren vielmehr die Zellen des RES hochgradig geschädigt, geschwollen, kernlos, zum Teil bereits abgestoßen.

Zusammenfassung.

Meine Versuche zeigen also, daß nach einer Schädigung des RES die Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere (Mäuse) gegen eine Streptokokkeninfektion wesentlich herabgesetzt ist. Am stärksten ist diese Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit bei mit Kupfer gespeicherten Tieren, schwächer, aber auch deutlich, bei mit Tusche gespeicherten Tieren. Bei Tuschetieren kommt es allerdings auch mitunter vor, daß zunächst eine Resistenzsteigerung eintritt, die vielleicht physikalisch-chemisch erklärt werden kann, stets aber folgt dieser anfänglichen Steigerung eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit, die die der Kontrolltiere um das doppelte übertrifft. Durch diese Versuche ist also erneut der Zusammenhang zwischen RES und Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen erwiesen.

Literatur.

Aschoff, Erg. inn. Med. **1924**, 26. Vortr. über Pathol. 1925. — Bieling, Annalen der Tomarkin-Foundation 1932, II. Jahrg., H. 1/2. — Lo Cascio, Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 1929. — Domagk, Virchows Arch. **1924**, 594. — Jaffé, Dtsch. med. Wschr. **55**, Nr 6. — v. Jansó, Klin. Wschr. **10**, Nr 12. — Jungebluth, Z. Hyg. **1927**, 357. — Letterer, Klin. Wschr. **12**, Nr 15. — Louros u. Scheyer, Die Bedeutung des Retikuloendothelialsystems für das Streptokokkensepsisproblem. Leipzig, Thieme, 1928. — Minami, Ref. Jap. J. med. Sci. V. Path. **1**, Nr 4, (1925), Nr 34. — Oelrichs, Z. Hyg. **114** (1932). — Rosenthal u. Friedländer, Zbl. inn. Med. **1932**, 1438. — Rosenthal u. Zinner, Z. exper. Med. **82**, H. 3/4. — Siegmund, Verh. d. Ges. dtsch. Naturf. Düsseldorf 1926.